

بررسی اثر آسپرین بر کارایی پرمیکت در بیماران دیالیزی

دکتر محمد مظفر*، دکتر مجید صمصامی**، دکتر هاتف زیرک زاده**، دکتر مهتاب فلاح**

چکیده:

زمینه و هدف: عوارض دسترسی‌های عروقی یکی از مهمترین علل بستری شدن، موربیدیتی و مرگ و میر در بیماران دیالیزی است. شایعترین عارضه کاتترهای مرکزی اختلال عملکرد بدلیل ایجاد لخته می‌باشد. آسپرین به عنوان یک داروی ضد تجمع پلاکتی ممکن است باعث افزایش کارایی کاتترهای مرکزی شود، با این حال اطلاعات کمی درباره اثر داروهای ضد پلاکتی بر افزایش کارایی کاتترهای مرکزی موجود است.

مواد و روش‌ها: در این بررسی ۱۸۰ بیمار که تحت تعیبه پرمیکت قرار گرفته بودند به دو گروه شاهد و مورد تقسیم شدند و ۹۰ بیمار تحت درمان با آسپرین قرار گرفتند و ۹۰ بیمار دیگر در گروه کنترل قرار گرفتند. عمر متوسط پرمیکت پس از تعیبه ثبت شد و بین دو گروه با یکدیگر مقایسه شد. اطلاعات زمینه‌ای نمونه‌ها نیز برای یافتن تأثیر احتمالی روی عمر پرمیکت ثبت گردید. برای بررسی داده‌های کمی از آزمون T متغیرهای مستقل و برای داده‌های کیفی از آزمون مربع کای و آزمون دقیق فیشر در صورت لزوم استفاده شد.

یافته‌ها: در گروه تحت درمان با آسپرین مدت‌کارایی پرمیکت به صورت معناداری بیشتر از گروه کنترل بود (۵/۳±۴/۷ ماه در برابر ۳/۹±۲/۷ ماه $P=0.012$). میزان خونریزی و عوارض گوارشی در گروه تحت درمان با آسپرین تفاوتی با گروه کنترل نمی‌کرد ($P>0.052$). در بیماران دیالیتیک و افراد مؤنث عمر پرمیکت به صورت معناداری کوتاه‌تر بود ($P<0.05$).

نتیجه‌گیری: این نتایج نشان می‌دهد که استفاده از آسپرین پس از تعیبه پرمیکت می‌تواند عمر مفید آن را افزایش دهد.

واژه‌های کلیدی: آسپرین، دیالیز

زمینه و هدف

کاتترهای مرکزی که جهت دیالیز تعیبه می‌شوند نیز صادق است. عوارض دسترسی‌های عروقی در آمریکا سالیانه خسارتی در حدود یک بلیون دلار به بار می‌آورد.^۱ درباره ایران آماری در دسترس نمی‌باشد. علیرغم اقدامات مختلفی که جهت جلوگیری از ایجاد لخته در کاتترها نظیر هپارینه

عوارض دسترسی‌های عروقی مهمترین علت موربیدیتی و بستری در بیماران دیالیزی است و موفقیت دیالیز در این بیماران وابسته به عملکرد مناسب روش دسترسی عروقی می‌باشد.^۲ شایعترین عارضه مسیرهای دسترسی عروقی ایجاد لخته در مسیر آنها می‌باشد^۱ که این یافته درباره

نویسنده پاسخگو: دکتر محمد مظفر

تلفن: ۲۲۷۲۱۱۴۴

E-mail: Mohamad_Mozafar@Yahoo.com

* دانشیار گروه جراحی عمومی و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان شهدای تجریش

** دستیار گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان شهدای تجریش

تاریخ وصول: ۱۳۸۹/۱۲/۰۱

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۰۵/۲۰

بررسی داده‌های کمی از آزمون T متغیرهای مستقل و برای داده‌های کیفی از آزمون مربع کای و آزمون دقیق فیشر (در صورت لزوم) استفاده شد. سطح معنادار آماری در این مطالعه $P < 0.05$ فرض شده است.

یافته‌ها

افراد مورد بررسی در کل شامل ۱۰۱ بیمار مذکر (۵۶٪) و ۷۹ بیمار مؤنث (۴۴٪) می‌شدند که در گروهی که آسپیرین تجویز شد. ۵۵ بیمار مذکر و ۳۵ بیمار مؤنث و در گروه کنترل ۵۳ بیمار مذکر و ۳۷ بیمار مؤنث بودند. همگی بیماران بیش از ۵۰ سال سن داشتند و میانگین سنی آنها ۶۰ سال بود که در گروهی که آسپیرین تجویز شد، میانگین سنی 60 ± 1 سال و در گروه کنترل میانگین سنی 61 ± 1 سال بود. مهمترین علت ایجاد نارسایی کلیوی در بیماران دیابت بود (۷۳/۱٪) و در مرتبه بعد پر فشاری خون قرار داشت (۶۹/۷٪). در جدول ۱ اطلاعات کلی بیماران مشاهده می‌شود.

نهایتاً مشخص شد که زمان ماندگاری پرمیکت در گروه دریافت کننده آسپیرین در مقایسه با گروه کنترل به صورت معناداری بیشتر است ($5/3 \pm 4/7$ ماه در مقایسه با $3/9 \pm 2/7$ ماه، $P=0.012$). همچنین در افراد مذکر به صورت معناداری طول عمر پرمیکت بیش از افراد مؤنث بود ($4/6 \pm 0/4$ ماه در مقایسه با $4/49 \pm 0/2$ ماه، $P=0.021$). در افراد دیابتیک نیز زمان ماندگاری پرمیکت به صورت معناداری کمتر بود ($4/7 \pm 1/1$ ماه در مقایسه با $4/2 \pm 1/5$ ماه، $P=0.043$). سایر متغیرهای زمینه‌ای همچون سابقه بیماری‌های عروق محیطی تأثیری بر طول زمان ماندگاری پرمیکت نداشتند.

ایجاد عوارض ناشی از مصرف آسپیرین (به صورت خونریزی از دستگاه گوارش شامل ملنا یا هِماتِمز و یا هرگونه یافته آندوسکوپییک تصادفی که مؤید بروز خونریزی گوارشی باشد) در گروهی که آسپیرین تجویز شده بود در ۳۲٪ و در گروه کنترل در ۲۷٪ مشاهده گردید که تفاوت آماری قابل ملاحظه‌ای در بین دو گروه مورد و شاهد وجود نداشت ($P=0.52$).

کردن آنها انجام می‌شود، گاه باز هم این عارضه رخ خواهد داد. پیشگیری از ایجاد لخته در مسیر کاتتر از اهمیت بسزایی برخوردار بوده و باید از زمان تعبیه کاتتر آغاز گردد. در مطالعات گذشته افزایش ماندگاری کاتتر داخل وریدی با مصرف وارفارین گزارش شده است.^{۵۴} در بررسی دیگری مطرح شده است که میزان اثر آسپیرین در پیشگیری از ایجاد لخته در کاتترهای دیالیز برابر است.^۶ هدف این مطالعه تعیین تأثیر آسپیرین بر عمر و ماندگاری پرمیکت در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه و نیازمند دیالیز می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت مورد شاهدهی و روی ۱۸۵ بیمار دیالیزی که از تیر ماه ۸۷ تا تیر ماه ۸۸ به درمانگاه جراحی بیمارستان شهدای تجریش مراجعه کرده بودند، به انجام رسید. تصمیم برای تعبیه پرمیکت و تعبیه آن توسط یک جراح عروق صورت گرفت. در ۵ بیمار پس از تعبیه پرمیکت جریان خون مناسب وجود نداشت که این افراد از مطالعه خارج شدند. ۱۸۰ نفر باقیمانده به صورت تصادفی به دو گروه ۹۰ نفری تقسیم شدند. اطلاعات زمینه‌ای نظیر سن، جنس، علت نارسایی کلیه، بیماری‌های همزمان نظیر دیابت یا فشار خون، سابقه بیماری‌های قلبی عروقی و سکتة مغزی، بیماری‌های عروق محیطی، سابقه مصرف استاتین‌ها یا داروهای ضد لخته و سابقه اشکال در تعبیه پرمیکت از بیماران اخذ شد تا تأثیر احتمالی آنها روی دو گروه مورد و شاهد بررسی شود. گروه ۹۰ نفری مورد، از روز پس از تعبیه پرمیکت با رژیم آسپیرین ۸۰ میلی گرم روزانه تحت درمان قرار گرفت. گروه شاهد نیز تحت درمان با پلاسیبو قرار گرفت. از کار افتادن پرمیکت به صورت نیاز به تعبیه مجدد، عدم وجود جریان کافی خون برای انجام دیالیز موفق، نیاز به مداخله برای برداشت ترومبوز از مسیر پرمیکت و بروز عفونت سیستماتیک به علت باکتری می‌ناشی از پرمیکت تعریف گردید. داده‌های کمی به صورت میانگین و داده‌های کیفی به صورت درصد گزارش شدند و اطلاعات توسط نرم افزار SPSS 17.0 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. برای

جدول ۱ - اطلاعات کلی بیماران در دو گروه مورد بررسی

متغیر	با آسپرین	بدون آسپرین	مقدار احتمال
سن بیماران به سال (میانگین \pm انحراف معیار)	۶۰ \pm ۱	۶۱ \pm ۱/۳	۰/۷۲
جنس مذکر (%)	۶۱/۱	۵۸/۹	۰/۷۶
(میانگین \pm انحراف معیار) kg/m^2 , BMI	۲۵/۹ \pm ۲/۲	۳۰/۱ \pm ۱/۸	۰/۰۳
سابقه اشکال در تعبیه پرمیکت به هر علت (%)	۳/۳	۱/۱	۰/۰۶
بیماری عروق کرونر (%)	۲۲/۲	۲۱/۱	۰/۸۶
نارسایی قلبی (%)	۴۱/۱	۳۶/۷	۰/۵۴
بیماری عروق محیطی (%)	۱۲/۲	۱۱/۱	۰/۸۲
پر فشاری خون بیش از ۱۳۰/۸۰ در دو ویزیت (%)	۵۸/۹	۶۱/۱	۰/۷۶
سابقه استروک (%)	۰	۰	۱
دیابت قندی (%)	۱۷/۸	۱۵/۶	۰/۷۲
سابقه کانسر (%)	۰	۱/۱	۱
مصرف اخیر استاتین ها (میانگین \pm انحراف معیار) (%)	۳/۹ \pm ۰/۷	۴/۰ \pm ۰/۱	۰/۸۱

بحث

کاتترهای مرکزی که جهت دیالیز به کار می‌روند، اغلب به دلیل ایجاد لخته در لومن یا در وریدها از کار می‌افتند که شیوع این عارضه به ۶۳٪ می‌رسد.^۷ انواع مختلف ترومبوز بر اساس محل و مکانیسم ایجادشان ممکن است مشاهده شوند. عدم کارایی کاتتر به صورت دادن جریان خون ناکافی جهت انجام دیالیز تعریف می‌شود که جریان خون کافی به صورت ۳۰۰ سی سی در دقیقه تعریف می‌گردد.^۸ ایجاد لخته در مسیر کاتتر عارضه شایعی است. طول عمر متوسط کاتترهای دیالیز ۷۳ تا ۸۴ روز گزارش شده است که مهمترین علت از کار افتادن آنها نیز ایجاد لخته بوده است.^۹ علت ایجاد لخته در مسیر کاتتر به خوبی مشخص نمی‌باشد و تنها در موارد محدودی می‌توان علت مشخصی را برای ایجاد لخته در کاتتر یافت نمود. در اکثر موارد ایجاد لخته را می‌توان تنها به فعال شدن آبشار انعقادی در اثر اختلال جریان خون در کاتتر نسبت داد.^{۱۰} اغلب اختلالات جریان خون در کاتترها به دلیل لخته‌هایی است که در داخل لومن آنها تشکیل می‌شود یا به نوك آنها چسبیده و مانند یک غلاف کاتتر را احاطه می‌کند.^{۱۱} زمانیکه میزان ناکافی هپارین پس از دیالیز به داخل کاتتر تزریق شود خون

وارد کاتتر شده و لخته در داخل لومن کاتتر تشکیل می‌شود و کاتتر مسدود می‌گردد.

نشان داده شده است که وجود استرس اکسیداتیو و التهاب باعث ایجاد نئواینتما و ترومبوز می‌شود که هر دو نقشی غیر قابل انکار در بروز نارسایی در دسترسی‌های عروقی دارند.^{۱۲} همچنین مطالعات اخیر نشان می‌دهد که آسپرین نه تنها به عنوان یک داروی ضد لخته عمل می‌کند، بلکه باعث افت استرس اکسیداتیو^{۱۳} و التهاب نیز می‌شود.^{۱۴} در حالیکه بسیاری از بررسی‌ها موید ایجاد اختلال عملکرد پلاکتی در زمینه نارسایی کلیوی هستند، در چند مطالعه نشان داده شده که تجمع پلاکت‌ها در زمان انجام دیالیز افزایش می‌یابد.^{۱۵ و ۱۶} این پروسه ممکن است سبب ایجاد لخته در کاتتر دیالیز شود.^{۱۶} بنابراین استفاده از داروهای ضد پلاکت جهت جلوگیری از ایجاد لخته ممکن است مفید باشد که یافته‌های مطالعه ما نیز بیانگر همین مطلب است. ایبالو و همکارانش نیز در مطالعه دیگری به نتیجه‌ای مشابه ما دست یافته بودند.^۶ چنین نتایجی در مطالعه سال ۲۰۰۷ انجام شده در بیمارستان ملک فهد عربستان نیز مشاهده شده است.

آسپیرین به صورت گسترده‌ای به عنوان پروفیلاکسی در بروز بیماری‌های قلبی عروقی مورد استفاده قرار می‌گیرد که این اثر در مطالعات کارآزمایی بالینی و نیز در مطالعات متاآنالیز مورد تأیید قرار گرفته است.^{۱۷} از همین رو مصرف آسپیرین در گروه‌های در معرض بروز بیماری‌های قلبی در جمعیت عمومی نیز مورد قبول خواهد بود. مرحله انتهایی بیماری کلیوی به صورت معنی داری با ایجاد بیماری‌های قلبی عروقی همبستگی نشان می‌دهد.^{۱۸} بنابراین استفاده از آسپیرین می‌تواند در این بیماران کارکردی دوگانه داشته باشد.

یافته‌های این مطالعه نشان داده است که جنس مؤنث و نیز ابتلا به دیابت قندی می‌تواند به لحاظ آماری باعث افت عمر مفید پرمیکت باشد. این در حالی است که در مطالعه لیو^{۱۹} جنس مذکر و بروز دیابت در میزان بقای فیستول شریانی وریدی مؤثر نبوده است. این عدم تشابه نتایج می‌تواند به علت تفاوت‌های ساختاری در فیستول شریانی وریدی و پرمیکت باشد، چرا که اساساً پاتوفیزیولوژی درگیرهای فیستول شریانی وریدی با پرمیکت متفاوت است. در مرور منابع چاپ شده تا سال ۲۰۱۰ در پایگاه اطلاعاتی Medline هیچ کارآزمایی بالینی وجود نداشت که تأثیرات عوامل زمینه‌ای و عوامل خطر بیماری‌های قلبی - عروقی را روی ماندگاری پرمیکت بررسی کند.

مهمترین علتی که ممکن است پزشک را از مصرف آسپیرین برای افزایش ماندگاری مسیرهای دسترسی عروقی در بیماران

دیالیزی باز دارد، احتمال بروز عوارضی نظیر خونریزی گوارشی می‌باشد، این در حالی است که در مطالعه حاضر، بروز خونریزی گوارشی پس از شروع درمان با آسپیرین در گروه شاهد و کنترل تفاوت آماری معناداری نشان نمی‌دهد. با این حال در برخی از مطالعات بزرگتر خطر مرگ و میر در بیمارانی که آسپیرین مصرف می‌کرده‌اند بیشتر از افرادی که آسپیرین مصرف نمی‌کرده‌اند گزارش شده است.^{۲۰}

از محدودیت‌های طرح حاضر می‌توان به وجود متغیرهای مداخله‌گر متعدد در مرحله انتهایی بیماری کلیوی که همگی ممکن است بر مسیرهای دسترسی عروقی مؤثر باشند. اشاره کرد. هر چند تلاش شده است تا از کنترل متغیرهای مشهود نظیر سن، بیماری‌های همزمان، داروهای مصرفی مطالعات آزمایشگاهی و توزیع همسان آن در دو گروه مورد و شاهد از این اثرات ناخواسته جلوگیری شود. به علاوه تک مرکزی بودن مطالعه نیز از روایی خارجی و تعمیم‌پذیری آن خواهد کاست.

نتیجه‌گیری

نهایتاً با این بررسی مشخص گردید که تجویز آسپیرین پس از تعبیه پرمیکت در بیماران دیالیزی می‌تواند بدون ایجاد عارضه‌ای باعث افزایش ماندگاری آن گردد. با این حال انجام مطالعات بزرگتر چند مرکزی توصیه می‌گردد.

Abstract:

Assessment of the Effect of Aspirin on Permcath Patency in Dialysis Patients

Mozafar M. MD^{}, Samsami M. MD^{**}, Zirakzadeh H. MD^{**}, Falah M. MD^{**}*

(Received: 2 Feb 2011 Accepted: 11 Aug 2011)

Introduction & Objective: Vascular access complications are the most important cause of hospitalization, morbidity and mortality in dialysis patients. The most frequent complication of central catheters is dysfunction due to thrombosis. Aspirin as an antiplatelet drug may increase central catheter's patency. Nevertheless there are limited data available regarding the effect of antiplatelet drugs on central catheter's patency.

Materials & Methods: 180 patients were included in this clinical trial. Patients were equally divided between intervention (with 80 mg/day aspirin) and control (placebo) group. The average time in which the permcath was functional was noted. Patient's demographics (including comorbidities and past history) were also utilized to address probable effect on permcath patency. T test was used to analyze quantitative variables and chi-square and Fisher's exact tests were used to analyze qualitative variables.

Results: The mean survival time of catheter in aspirin group was significantly higher than the control group (5.3 ± 4.7 month vs 3.9 ± 2.7 month, $P = 0.012$). No significant difference in major complications of aspirin use (GI bleeding) was noted between the two groups ($P = 0.52$). Female gender and history of diabetes was found to significantly influence the median survival rate of the catheters ($P < 0.05$).

Conclusions: These results suggest that aspirin use following permcath insertion might be beneficial for catheter survival.

Key Words: Aspirin, Dialysis

^{*} Associate Professor of General and Vascular Surgery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services, Shohadaye Tajrish Hospital, Tehran, Iran

^{**} Residents of General Surgery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services, Shohadaye Tajrish Hospital, Tehran, Iran

References:

1. Windus DW. Permanent vascular access: a nephrologist's view. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 457-71.
2. Hakim R, Himmelfarb J. Hemodialysis access failure: a call to action. *Kidney Int* 1998; 54: 1029-40.
3. Smits JH, van der Linden J, Blankestijn PJ, Rabelink TJ. Coagulation and haemodialysis access thrombosis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1755-60.
4. Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR, Bothe A Jr, Benotti PN, Arkin CF, et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. A randomized prospective trial. *Ann Intern Med* 1990; 112: 423-8.
5. Boraks P, Seale J, Price J, Bass G, Ethell M, Keeling D, et al. Prevention of central venous catheter associated thrombosis using minidose warfarin in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 1998; 101: 483-6.
6. Obialo CI, Conner AC, Lebon LF. Maintaining patency of tunneled hemodialysis catheters - efficacy of aspirin compared to warfarin. *Scand J Urol Nephrol* 2003; 37: 172-6.
7. Haire WD, Lieberman RP, Lund GB, Edney JA, Kessinger A, Armitage JO. Thrombotic complications of silicone rubber catheters during autologous marrow and peripheral stem cell transplantation: prospective comparison of Hickman and Groshong catheters. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7: 57-9.
8. NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access. Guideline 23: treatment of tunneled cuffed catheter dysfunction. *Am J Kidney Dis* 1997; 30(Suppl 3): S175-6.
9. Suhocki PV, Conlon PJ Jr, Knelson MH, Harland R, Schwab SJ. Silastic cuffed catheters for hemodialysis vascular access: thrombolytic and mechanical correction of malfunction. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 379-86.
10. Rysz J, Majewska E, Stolarek RA, Banach M, Cialkowska-Rysa A, Baj Z. Increased levels of soluble TNF-alpha receptors and cellular adhesion molecules in patients undergoing bioincompatible hemodialysis. *Am J Nephrol* 2006; 26: 437-444.
11. Cox K, Vesely TM, Windus DW. The utility of brushing dysfunctional hemodialysis catheters. *JVIR* 2000; 11: 979-83.
12. Weiss MF, Scivittaro V, Anderson JM. Oxidative stress and increased expression of growth factors in lesions of failed hemodialysis access. *Am J Kidney Dis* 37: 970-980, 2001.
13. Grosser N, Schroder H. Aspirin protects endothelial cells from oxidant damage via the nitric oxide-cGMP pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23: 1345-1351, 2003.
14. Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, Stefanadis C, Toutouzas P, Nihoyannopoulos P. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation* 100: 793-798, 1999.
15. Deguchi N, Ohgashi T, Tazaki H, Handa M, Ikeda Y. Haemodialysis and platelet activation. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6(Suppl 2): 40-2.
16. Viener A, Aviram M, Better OS, Brook JG. Enhanced in vitro platelet aggregation in hemodialysis patients. *Nephron* 1986; 43: 139-43.
17. Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 324: 71-86, 2002.
18. Reddan DN. Therapy for cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: appropriate caution or the absence of data. *Am Heart J* 144: 206-207, 2002.
19. Jiung-Hsiun Liu, Po-Wen Lin, Yao-Lung Liu, Hsin-Hung Lin, Chiu-Ching Huang. Comparison of classical and non-classical cardiovascular risk factors influencing the patency of native arteriovenous fistulas after percutaneous transluminal angioplasty therapy among haemodialysis patients. *Postgrad Med J* 2007; 83: 547-551.
20. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Anticoagulant and antiplatelet usage associates with mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Apr; 20(4): 872-81.